

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/02055

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 : C12N15/12 C07K14/435 C12N15/63 C07K16/16 C12Q1/68 A61K38/17 A01K67/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 : C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	RUMP A. ET AL. : « Identification and characterization of LOBO, a gene responsible for the generation of extraordinary long bones in transgenic mice » JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, Bd. 76, Nr. 6, May 1998 (05.98), page pB37 XP002118855 abstract --- A WO 97 39767 A (UNIV WASHINGTON ; ZYMOGENETICS INC (US)) 30 October 1997 (30.10.97) --- A WO 98 01468 A (UNIV ROCHESTER) 15 January 1998 (15.01.98) --- A AMLING M. ET AL. : « Bc1-2 lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signalling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development » JOURNAL OF CELL BIOLOGY, Bd. 136, Nr. 1, 13 January 1997 (13.01.97), pages 205-213, XP002118856 ---	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier document but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 October 1999 (21.10.99)Date of mailing of the international search report  
11 November 1999 (11.11.99)Name and mailing address of the ISA/  
European Patent OfficeAuthorized officer  
Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9739767	A 30-10-1997	AU	2810497 A	12-11-1997
		CA	2251808 A	30-10-1997
		EP	0917469 A	26-05-1999
WO 9801468	A 15-01-1998	AU	3645097 A	02-02-1998

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>C 1465 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 02055</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>26/03/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>27/03/1998</b>
Anmelder <b>ROSENTHAL, André et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

wie vom Anmelder vorgeschlagen

keine der Abb.

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

**INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

EP 99/02055

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGS- GEGENSTANDES**

IPK 6	C12N15/12	C07K14/435	C12N15/63	C07K16/16	C12Q1/68
	A61K38/17		A01K67/027		

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )

IPK 6 C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X , P	RUMP A. ET AL.: "Identification and characterization of LOBO, a gene responsible for the generation of extraordinary long bones in transgenic mice" JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, Bd. 76, Nr. 6, Mai 1998 (1998-05), Seite pB37 XP002118855 Zusammenfassung ---	1-13
A	WO 97 39767 A (UNIV WASHINGTON ;ZYMOGENETICS INC (US)) 30. Oktober 1997 (1997-10-30) ---	
A	WO 98 01468 A (UNIV ROCHESTER) 15. Januar 1998 (1998-01-15) ---	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

21. Oktober 1999

11/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Panzica, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9739767	A 30-10-1997	AU 2810497 A	CA 2251808 A	EP 0917469 A	12-11-1997 30-10-1997 26-05-1999
WO 9801468	A 15-01-1998	AU 3645097 A			02-02-1998

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	AMLING M. ET AL.: "Bcl-2 lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signalling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development" JOURNAL OF CELL BIOLOGY, Bd. 136, Nr. 1, 13. Januar 1997 (1997-01-13), Seiten 205-213, XP002118856 -----	

## PARENT COOPERATION TREATY

PCT

**NOTIFICATION OF ELECTION**  
**(PCT Rule 61.2)**

## From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

**Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE**

**in its capacity as elected Office**

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 24 November 1999 (24.11.99)	in its capacity as elected Office
<b>International application No.</b> PCT/EP99/02055	<b>Applicant's or agent's file reference</b> C 1465 PCT
<b>International filing date (day/month/year)</b> 26 March 1999 (26.03.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 27 March 1998 (27.03.98)
<b>Applicant</b>  ROSENTHAL, André et al	

**1. The designated Office is hereby notified of its election made:**

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 October 1999 (19.10.99)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election  was

was n

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p><b>The International Bureau of WIPO</b>  <b>34, chemin des Colombettes</b>  <b>1211 Geneva 20, Switzerland</b></p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p><b>Authorized officer</b></p> <p><b>F. Baechler</b></p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
---	--

09/647377

Translation

## INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C1465 PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b>	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP99/02055	International filing date (day/month/year) 26 March 1999 (26.03.99)	Priority date (day/month/year) 27 March 1998 (27.03.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/00		
Applicant ROSENTHAL, André		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 October 1999 (19.10.99)	Date of completion of this report 30 June 2000 (30.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/02055

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1-34, as originally filed,

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

 the claims, Nos. 1-19, as originally filed,

Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

 the drawings, sheets/fig 1/22-22/22, as originally filed,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/02055

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6, 8, 12-14, 17	YES
	Claims	7, 9-11, 15, 16, 18, 19	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6, 8, 12-14, 17	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

- The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(2) because the subject matter of Claims 7, 9-11, 15, 16, 18 and 19 is not novel.

The subject matter of Claim 7 is not clearly delimited from natural cells containing nucleic acid molecules as defined in Claim 1. The term "transformed" defines a method for producing the claimed host cells, but said method does not necessarily lead to a distinguishing feature. The introduced nucleic acid molecule can be decomposed within the cell, for example, or replace endogenous nucleic acid molecules as per Claim 1 by homologous recombination.

Claim 9 defines the claimed protein by means of a method for producing the same; however, the production by said method of other proteins as such coded for by the nucleic acid molecules defined in Claim 1 is not excluded, in particular since the nucleic acid molecule as per Claim 1 can also "encompass" any other sequences (of whatever type) in addition to the sequences defined in points (a)

to (d) of the claim, and these additional sequences can lead to the production of practically any protein. Consequently, only those proteins which are coded for by a nucleic acid molecule as per Claim 1 can be acknowledged to be novel. Likewise, Claim 10 also lacks novelty.

Since it is entirely unclear what molecules are covered by Claim 11, and since a whole host of nucleic acid molecules of at least 15 nucleotides is known from the prior art, the indication of a specific hybridisation with a nucleic acid molecule as per Claim 11 does not represent a clear feature either, apt to distinguish the claimed subject matter from known nucleic acid molecules.

Moreover, the nucleic acid molecule (as already explained above regarding Claim 9) can "encompass" totally different sequences, in addition to sequences (a) to (d).

For these reasons, Claim 11 is not considered novel.

In turn, Claim 15 defines a product by its production process ("transformed", "produced"), yet the resulting product does not necessarily differ from known animals which naturally contain the nucleic acid molecule as per Claim 1 (see also the observations regarding Claim 7). The claimed animals therefore lack novelty.

Claim 16 cannot be considered novel either, since the term "reduced", as defined in the description, is so vague that no clear distinction from known animals is possible, in particular since a certain

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 99/02055

variability as regards gene expression exists in nature. Moreover, in the individual case, it is not clear what animal should be considered to be of the "wild-type". Likewise, Claims 18 and 19 are not novel either.

2. In contrast, Claims 1-6, 8, 12-14 and 17 are considered novel over the searched prior art.

Moreover, these claims are also deemed non-obvious, since a person skilled in the art would need to be inventive in order to actually isolate the gene described in the disclosure of document RUMP A. ET AL.: JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, Vol. 76, No. 6, May 1998, which is considered the closest prior art.

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

3. The application does not meet the requirements of PCT Article 6 because Claims 1, 7, 9, 11, 15 and 16 are not clear.

The subject matter of Claim 1(c) is unclear because, depending on hybridisation conditions, practically any nucleic acid can be hybridised with those defined in points (a) and (b), and therefore feature (c) does not imply any limitation. Also the expression used on page 9 of the description, "conventional hybridisation conditions" includes practically all possible hybridisation conditions and is therefore just as unclear. Consequently, no structural features of the claimed molecules are indicated, such as the percentage of sequence identity with respect to the nucleic acids in (b). This is not altered by the fact that the claimed nucleic acid molecule is defined by the function of the coded protein. The present description supports and discloses only those proteins which are structurally similar to those having SEQ. ID. No. 9 and 14.

Claims 7, 9 and 15 define a product by its production process. However, this is only considered clear if the application does not contain any other indications which would allow the applicant to characterise in an adequate manner the product by its composition, structure or other verifiable parameters. In the present case, however, the products can be defined by structural features.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 99/02055**VIII. Certain observations on the international application**

Claim 11 does not indicate any technical features of the claimed nucleic acid and is therefore totally unclear. It is impossible to a person skilled in the art to determine whether a given molecule falls under this claim or not, firstly because the expression "specifically... hybridised" is unclear, and secondly because testing is made impossible since Claim 1 includes a practically unlimited number of nucleic acids.

Claim 16 is unclear because of the use of the vague and indefinite expression, "reduced in comparison with the cells of a corresponding wild type animal"; see point 1 in Box V.

T 18

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

REC'D 05 JUL 2000
-------------------

WIPO
------

PCT
-----

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  C 1465 PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP99/02055	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  26/03/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  27/03/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  C07K14/00		
Anmelder  ROSENTHAL, André et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>

Datum der Einreichung des Antrags  19/10/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  30.06.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Giebel, K Tel. Nr. +49 89 2399 8546



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02055

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-34                    ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-19                    ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/22-22/22            ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung,        Seiten:  
 Ansprüche,            Nr.:  
 Zeichnungen,          Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6,8,12-14,17
	Nein: Ansprüche	7,9-11,15,16,18,19
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6,8,12-14,17
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02055

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht das in Artikel 33(2) PCT genannte Kriterium, weil der Gegenstand der Ansprüche 7, 9-11, 15, 16, 18 und 19 nicht neu ist.

Der Gegenstand von Anspruch 7 ist nicht klar von natürlichen Zellen abgegrenzt, welche Nukleinsäuremoleküle gemäß Anspruch 1 enthalten. Der Begriff "transformiert" definiert ein Verfahren zur Herstellung der beanspruchten Wirtszelle, ohne daß dieses Verfahren notwendigerweise zu einem unterscheidenden Merkmal führt. Das eingeführte Nukleinsäuremolekül kann beispielsweise in der Zelle abgebaut werden oder endogen vorkommende Nukleinsäuremoleküle gemäß Anspruch 1 durch homologe Rekombination ersetzen.

Anspruch 9 definiert das beanspruchte Protein durch ein Verfahren zu seiner Herstellung, wobei nicht ausgeschlossen ist, daß andere Proteine als solche, welche durch die in Anspruch 1 definierten Nukleinsäuremoleküle kodiert sind, durch das genannte Verfahren erhalten werden können, insbesondere weil das Nukleinsäuremolekül gemäß Anspruch 1 zusätzlich zu den in Anspruch (a) bis (d) genannten Sequenzen auch andere (beliebige) Sequenzen "umfassen" kann, und diese zusätzlichen Sequenzen zur Herstellung praktisch jeden beliebigen Proteins führen können. Somit kann Neuheit nur für solche Proteine anerkannt werden, welche durch ein Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 1 kodiert sind. Entsprechend mangelt es auch Anspruch 10 an Neuheit.

Da völlig unklar ist, welche Moleküle von Anspruch 11 umfaßt werden, und aus dem Stand der Technik eine Fülle von Nukleinsäuremolekülen von mindestens 15 Nukleotiden Länge bekannt ist. Auch der Hinweis auf eine spezifische Hybridisierung mit einem Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 11 stellt kein klares Merkmal dar, welches den beanspruchten Gegenstand von bekannten Nukleinsäuremolekülen unterscheiden könnte.

Außerdem kann das Nukleinsäuremolekül (wie bereits oben zu Anspruch 9 ausgeführt) zusätzlich zu den Sequenzen (a) bis (d) völlig andere Sequenzen "umfassen".

Aus diesen Gründen wird der Anspruch 11 als nicht neu angesehen.

Anspruch 15 definiert wiederum ein Produkt durch sein Herstellungsverfahren ("transformiert", "erhältlich"), ohne daß sich das resultierende Produkt notwendigerweise von bekannten Tieren, welche das Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 1 natürlicherweise enthalten, unterscheiden, siehe hierzu auch die Anmerkungen zu Anspruch 7. Den beanspruchten Tieren mangelt es somit an Neuheit.

Auch Anspruch 16 kann nicht als neu angesehen werden, da der Begriff "verringert", wie in der Beschreibung definiert, derart vage ist, daß eine klare Unterscheidung zu bekannten Tieren nicht möglich ist, insbesondere, da in der Natur eine gewisse Variabilität bezüglich der Genexpression besteht. Außerdem ist im Einzelfall nicht klar, welches Tier als "Wildtyp" anzusehen ist. Entsprechend sind die Ansprüche 18 und 19 ebenfalls nicht neu.

2. Demgegenüber werden die Ansprüche 1-6, 8, 12-14 und 17 gegenüber dem bekannt gewordenen Stand der Technik als neu angesehen.  
Außerdem werden diese Ansprüche als nicht naheliegend bewertet, da ein Fachmann erforderlich tätig werden müßte, um ausgehend von der Offenbarung des Dokuments RUMP A. ET AL.: JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, Bd. 76, Nr. 6, Mai 1998, welches als nächster Stand der Technik angesehen wird, das dort beschriebene Gen tatsächlich zu isolieren.

### **Zu Punkt VIII**

#### **Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

3. Die Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT, weil die Ansprüche 1, 7, 9, 11, 15 und 16 nicht klar sind.

Der Gegenstand des Anspruch 1(c) ist unklar, weil je nach Hybridisierungsbedingungen praktisch jede Nukleinsäure mit denen aus (a) und (b) hybridisieren

kann, und somit das Merkmal (c) keinerlei Limitierung impliziert. Auch der in der Beschreibung, Seite 9 verwendete Begriff "konventionelle Hybridisierungsbedingungen" schließt praktisch alle möglichen Hybridisierungsbedingungen ein und ist folglich ebenso unklar. Es werden somit keinerlei strukturellen Merkmale der beanspruchten Moleküle genannt, wie beispielsweise das prozentuale Maß an Sequenzidentität zu den Nukleinsäuren aus (b). Hieran ändert auch die Tatsache nichts, daß das beanspruchte Nukleinsäuremolekül durch die Funktion des kodierten Proteins definiert wird. Die vorliegende Beschreibung stützt und offenbart lediglich solche Proteine, welche strukturelle Ähnlichkeit zu denen aus SEQ ID NO:9 und 14 aufweisen.

In den Ansprüchen 7, 9 und 15 wird ein Erzeugnis durch sein Herstellungsverfahren definiert. Dies wird jedoch nur dann als klar angesehen, wenn die Anmeldung keine anderen Angaben enthält, die es dem Anmelder ermöglichen würden, das Erzeugnis durch seine Zusammensetzung, seine Struktur oder sonstige nachprüfbare Parameter hinreichend zu kennzeichnen. Im vorliegenden Fall ist es jedoch möglich, die Produkte durch strukturelle Merkmale zu definieren.

Anspruch 11 nennt keine technischen Merkmale der beanspruchten Nukleinsäure und ist daher völlig unklar. Es ist für den Fachmann unmöglich festzustellen, ob ein gegebenes Molekül unter diesen Anspruch fällt oder nicht, zum einen weil der Begriff "spezifisch ... hybridisiert" unklar ist, und zum anderen, weil ein Test schon dadurch unmöglich ist, daß Anspruch 1 eine praktisch unbegrenzte Zahl von Nukleinsäuren umfaßt.

Anspruch 16 ist durch die Verwendung des vagen und unbestimmten Begriffs "im Vergleich zu Zellen eines entsprechenden Wildtyp-Tieres verringert" unklar, siehe Punkt 1 oben.



REN

P.B. 5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
Tel. (070) 340 2040  
Tx 31651 epo nl  
FAX (070) 340 3016

Eur pâisches  
Patentamt  
Zweigstelle in  
Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

European  
Patent Office  
Branch at  
The Hague  
Search  
Division

Office eur péen  
des brevets  
Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

Ottevangers, Sietse Ulbe  
Vereenigde,  
Nieuwe Parklaan 97  
2587 BN The Hague  
PAYS-BAS

22 aug. 2000

21-9-2000

Priority Term 27-3-2001

Dappel

vorige	uitgezonden aan
def.	Zeichen/Ref./Ref.
MAPP52887EPOO	
Anmelder/Applicant/Demandeur//Patentinhaber/Proprietor/Titulaire Leadd B.V.	
Anmeldung Nr./Application No./Demande n° //Patent Nr./Patent No./Bre 00201108.8-2105/	
Datum/Date 21.08.2000	

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits the partial European search report under Rule 46(1) EPC relating to the above-mentioned European patent application.

Copies of the documents cited in the search report are enclosed.

The applicant's attention is drawn to the following:

The search Division informs the applicant that if the European search report is also to cover inventions other than the invention first mentioned in the claims, a further search fee must be paid for each of these inventions, within ONE MONTH after notification of this communication.

If the application has been filed up to 30 June 1999, the search fee in force before 01 July 1999 (EUR 869,-) or the equivalent applicable on the date of payment is payable.

**This applies also to the search fees requested under Rule 46(1) EPC.**

See also OJ EPO 06/1999, 405.

Moreover, the Search Division considers that the present European patent application does not comply with the provisions of the European Patent Convention to such an extent that it is not possible to carry out a meaningful search into the state of the art on the basis of some of the claims; reference is made to sheet C, which is attached to the search report.

- The abstract was modified by the Search Division and the definitive text is attached to the present communication.
- Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) attached as well.

### Note to users of the automatic debiting procedure:

Unless the EPO receives prior instructions to the contrary, the search fee(s) will be debited on the last day of the period for payment. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure, Supplement to OJ EPO 02/1999.



REGISTERED LETTER



European Patent  
Office

## PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

under Rule 46, paragraph 1 of the European Patent Convention EP 00 20 1108

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.)
X	ROBERT STRAUSBERG: "qy85c09.x1 NCI_CGAP_Brn25 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2018800 3', mRNA sequence" EMBL DATABASE , ACCESSION NUMBER AI360308, 7 January 1999 (1999-01-07), XP002144195 * the whole document * ---	1-9	C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 A61K38/17 A61K48/00
X	ZHAO S: "Use of BAC End Sequences from Library RPCI-11 for Sequence-Ready Map building" EMBL DATABASE , ACCESSION NUMBER AQ382839, 15 March 1999 (1999-03-15), XP002144196 * the whole document * ---	1-9	
X	ROBERT STRAUSBERG: "wd70d04.x1 NCI_CGAP_Lu24 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:2336935 3', mRNA sequence" EMBL DATABASE , ACCESSION NUMBER AI692778, 3 June 1999 (1999-06-03), XP002144197 * the whole document * --- -/-	1-9	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.)
			C07K C12N
LACK OF UNITY OF INVENTION			
The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:			
see sheet B			
The present partial European search report has been drawn up for those parts of the European patent application which relate to the invention first mentioned in the claims.			
1	Place of search  THE HAGUE	Date of completion of the search  3 August 2000	Examiner  Gurdjian, D
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document			
T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			



European Patent  
Office

## PARTIAL EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

EP 00 20 1108

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.7)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	
A	EP 0 921 192 A (LEADD B V) 9 June 1999 (1999-06-09) * the whole document *	1-23	
A	EP 0 924 296 A (LEADD B V) 23 June 1999 (1999-06-23) * the whole document *	1-23	
TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.7)			



European Patent  
Office

LACK OF UNITY OF INVENTION  
SHEET B

Application Number  
EP 00 20 1108

The Search Division considers that the present European patent application does not comply with the requirements of unity of invention and relates to several inventions or groups of inventions, namely:

1. Claims: 1-24 (partially)

apoptin associated protein-5 with seq.id. 5,7  
and nucleotide seq.id.3 , and corresponding vector ,  
host cell , antibody , and pharmaceutical composition

2. Claims: 1-24 (partially)

apoptin associated protein-6 with seq.id. 6  
and nucleotide seq.id.4 , and corresponding vector ,  
host cell , antibody , and pharmaceutical composition



European Patent  
Office

**INCOMPLETE SEARCH  
SHEET C**

Application Number  
**EP 00 20 1108**

Although claim 24 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT  
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

**EP 00 20 1108**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

**03-08-2000**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0921192 A	09-06-1999	AU 1446099 A WO 9928460 A	16-06-1999 10-06-1999
EP 0924296 A	23-06-1999	NONE	